

## اثر تغییرات پاراکسوناز-۱، پراکسید هیدروژن و آدیپونکتین بر فشار خون سیستولی و دیاستولی مردان دارای فشار خون بالا، به دنبال ۱۲ هفته فعالیت ورزشی هوازی شدت متوسط

بهروز بقایی<sup>۱\*</sup>، معرفت سیاه کوهیان<sup>۲</sup>، مهدی حکیمی<sup>۱</sup>، لطفعلی بلیلی<sup>۲</sup>، کیوان احمدی دهرشید<sup>۳</sup>  
<sup>۱</sup>دانشجو، گروه علوم ورزشی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران؛ <sup>۲</sup>گروه علوم ورزشی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران؛ <sup>۳</sup>گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۴/۵ تاریخ پذیرش: ۹۴/۷/۱۴

### چکیده:

**زمینه و هدف:** پاراکسوناز-۱، آدیپونکتین و پراکسید هیدروژن از جمله شاخص هایی هستند که تحت تأثیر کم تحرکی قرار می گیرند و این احتمال وجود دارد که بر فشار خون موثر باشند. با این حال ارتباط بین تغییرات آن ها با فشار خون در اثر شرکت در فعالیت های منظم ورزشی مشخص نشده است، لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر ۱۲ هفته فعالیت هوازی شدت متوسط بر ارتباط بین تغییرات پاراکسوناز-۱، پراکسید هیدروژن و آدیپونکتین پلاسمایی با فشار خون سیستولی و دیاستولی مردان دارای فشار خون بالا می باشد.

**روش بررسی:** تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی با اندازه گیری مکرر می باشد که در آن ۱۰ مرد (در دامنه سنی ۳۷/۹±۲/۸) دارای فشارخون بالا (فشار خون سیستولی ۱۴۰/۵۳۱±۰/۲۳ و فشار خون دیاستولی ۹۰/۷۱±۰/۰۵) پس از اخذ رضایت نامه در ۱۲ هفته برنامه فعالیت هوازی شدت متوسط (۵۵-۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه) شرکت کردند. سطح شاخص های فیزیولوژیک و همچنین سطح پاراکسوناز-۱ (Paraoxonase-1= PON-1) و هیدروژن پراکسید (Hydrogen Peroxide= H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) و آدیپونکتین در مرحله پایه، هفته چهارم، هشتم و دوازدهم اندازه گیری شد و از آزمون مدل خطی آمیخته (Liner Mixed Model) جهت بررسی ارتباط بین شاخص ها استفاده شد.

**یافته ها:** بررسی های آماری ارتباط معنی داری بین آدیپونکتین با فشار خون سیستولی و دیاستولی (به ترتیب: P=۰/۱۵۰ و P=۰/۵۶۱) نشان نداد. ارتباط بین پاراکسوناز-۱ با فشار خون سیستولی و دیاستولی (به ترتیب: P=۰/۱۶۵ و P=۰/۵۲۰) نیز معنی دار نشد. با این حال ارتباط بین پراکسید هیدروژن با فشار خون سیستولی و دیاستولی معنی دار گزارش شد (به ترتیب: P=۰/۰۲۰ و P=۰/۰۴۸).

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد ۱۲ هفته فعالیت هوازی شدت متوسط از طریق کاهش ROS ها و فشار اکسایشی منجر به کاهش فشار خون مردان دارای فشار خون بالا می گردد.

**واژه های کلیدی:** پاراکسوناز-۱، پراکسید هیدروژن، آدیپونکتین، تمرین هوازی، فشار خون بالا.

### مقدمه:

زندگی افراد مختلف معرفی کرده است. از این نظر فشار خون بیماری پلیوژنیک و پیچیده است که شیوع فراوانی در افراد مختلف از آن دیده می شود؛ همچنین شواهدی در دست است که نشان می دهد ۲۵٪ افراد بزرگسال از فشار خون بالا رنج می برند و دو سوم این افراد را ساکنین کشورهای در حال

فشار خون ریسک فاکتوری برای بیماری های قلبی و عروقی در افراد سنین مختلف و همچنین عاملی جهت افزایش مرگ آن هاست. در همین زمینه بررسی های صورت گرفته در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه فشار خون را جزء اولین عوامل موثر در مرگ و میر افراد و سومین عامل بر هم زننده ریتم

توسعه تشکیل می دهند. پیش بینی می شود که بیش از ۳۰٪ کل جمعیت سرتاسر دنیا و در کل ۱/۵ میلیارد نفر تا ۲۰ سال آینده از فشار خون بالا رنج خواهند برد که در این میان عوامل بسیاری در گسترش فشار خون بالا موثر است. اختلال در فعالیت اندوتلیال، سیستم رنین آنژیوتانسین و فعالیت بالای سیستم عصبی سمپاتیک از جمله عوامل موثر بر فشار خون گزارش شده است (۱-۳).

از سوی دیگر اضافه وزن نیز به عنوان یکی از عوامل موثر در ایجاد فشار خون، روند رو به رشدی در کشورهای مختلف داشته است. چنانچه ارزیابی های صورت گرفته نشان می دهد که ۶۵٪ کل جمعیت جهان را افراد دارای اضافه وزن تشکیل می دهد که در صورتی که دامنه شاخص توده بدنی ۲۵-۲۹ را به عنوان چاقی در نظر بگیریم، ۳۰٪ مردم جهان چاق خواهند بود. علاوه بر این ارتباط بین فشار خون و وزن بدن نیز نشان می دهد که به ازای هر ۱۰ کیلوگرم کاهش در وزن بدن و چربی زیر پوستی، فشار خون سیستولی و دیاستولی کاهش معنی داری می یابد (۵،۴). با این حال دیدگاه محققین در مورد بافت چربی در طول ۲ دهه ی اخیر در حال دگرگونی بوده و بافت چربی از ارگانی که تنظیم کننده انرژی است به عنوان بافتی که هورمون های مختلف ترشح می کند، تغییر کرده است. بافت چربی هورمون های مختلفی را آزاد می کند که لپتین، آدیونکتین، ویسفاتین، TNF- $\alpha$  و اینترلوکین-۶ از آن جمله است (۶). هورمون های فوق موارد اثر گذاری مختلفی دارند و برخی از آن ها در ایجاد و برخی دیگر در کاهش ابتلا به بیماری های مختلف موثر هستند. در مورد آدیونکتین نیز یافته های مختلف نشان می دهد که این هورمون ارتباط مثبتی با تنظیم متابولیسم گلوکز، افزایش حساسیت به انسولین، بتا اکسیداسیون و حفاظت از بیماری های قلبی و عروقی دارد. محققین بر این باورند که سطوح پایین آدیونکتین با گسترش پرفشار خونی در افراد مختلف

در ارتباط است. یافته هایی در دست است که نشان دهنده کاهش آدیونکتین در افراد چاق است، لذا کاهش آدیونکتین چالشی است که افراد دچار اضافه وزن و یا کسانی که از شیوه زندگی کم تحرک برخوردار هستند با آن مواجه اند (۷،۶).

افزایش ROS (Reactive oxygen species) ها و فشار اکسایشی نیز در گسترش و یا ایجاد فشار خون بالا موثر است (۸). ROS ها اتم ها و مولکول های بی ثباتی هستند که با چربی ها و پروتئین ها قادر به واکنش هستند (۹). گزارش های مختلفی وجود دارد که رادیکال های آزاد از طریق واکنش با NO و تشکیل پروکسی نیتريت و نیز اختلال در فعالیت اندوتلیال منجر به کاهش اتساع عروقی و پرفشار خونی می گردد (۱۰)؛ همچنین با توجه به اینکه افراد چاق از مقدار بالایی از LDL سرم برخوردار هستند، سطوح بالای لیپید پراکسیداسیون در آن ها دور از انتظار نیست (۱۱). از این رو اهمیت آنزیم پاراکسوناز-۱ بیش تر نمایان می گردد. پاراکسوناز-۱ (paraoxonase-1) (PON-1) آنزیمی است که در تعامل با HDL و LDL مانع از اکسایش ها آن ها از سوی ROS ها می شود (۱۲). از این نظر PON-1 را می توان جز عوامل موثر در تنظیم فشار خون در نظر گرفت (۱۳). علاوه بر این رادیکال های آزاد از عوامل موثر در تنظیم منفی آدیونکتین نیز محسوب می گردند (۱۴). لیکن به روشنی مشخص نیست که تغییرات PON-1 با توجه به تأثیر ضد اکسایشی آن تا چه اندازه بر مقدار آدیونکتین موثر می باشد.

از طرف دیگر بهره گیری از شیوه ی زندگی فعال و شرکت در فعالیت های بدنی در کنترل پرفشار خونی و نیز آدیونکتین، ( $H_2O_2$  = Hydrogen Peroxide) و PON-1 می تواند موثر باشد. مطالعات اندکی به بررسی تأثیر فعالیت های طولانی مدت بر آدیونکتین در بیماران دچار فشار خون بالا و نیز میانسال پرداخته اند. چنانچه Pasqualini و همکاران تأثیر ۸ هفته فعالیت بدنی شدت متوسط را بر مقدار

آدیپونکتین مردان ۴۴ سال مبتلا به پرفشار خونی مورد بررسی قرار داده و افزایش آدیپونکتین و بهبود عملکرد عروقی را گزارش کردند (۱۵). پارسیان و همکاران نیز افزایش آدیپونکتین را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در اثر ۸ هفته فعالیت بدنی را بیان کردند (۱۶). از طرف دیگر تحقیقی مبنی بر ارتباط بین تغییرات آدیپونکتین با پاراکسوناز-۱ و پراکسید هیدروژن در بیماران پرفشار خونی (و یا دارای فشار خون بالا) و اثر فعالیت بدنی بر آن یافت نشد و به یقین مشخص نیست که تغییرات ROS ها و PON-1 تا چه اندازه در تغییرات آدیپونکتین به خصوص در بیماران دارای فشار خون بالا موثر است؛ همچنین تحقیق مستدلی نیز مبنی بر اثر فعالیت بدنی بر PON-1 در افراد دارای فشار خون بالا مشاهده نگردید، لذا محققین در تحقیق حاضر بر آن هستند که اثر ۱۲ هفته فعالیت بدنی شدت متوسط را بر ارتباط بین تغییرات پاراکسوناز-۱، پراکسید هیدروژن و آدیپونکتین پلاسمایی را در مردان دارای فشار خون بالای ۳۵-۴۲ سال غیر فعال مورد بررسی قرار دهند.

## روش بررسی:

پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی با اندازه گیری مکرر است که جامعه آماری آن را مردان ۳۵-۴۲ سال دارای فشار خون بالا شهر اهر تشکیل می دهد. طی فراخوان صورت گرفته در پاییز و زمستان سال ۱۳۹۳، ۵۰ نفر داوطلب شرکت در تحقیق شدند. بعد از تکمیل فرم رضایت نامه شرکت در تحقیق و اندازه گیری شاخص های فیزیولوژیک از جمله ضربان قلب (OPTIMA مدل SE-315 ساخت کره جنوبی)، فشار خون سیستولی و دیاستولی (با استفاده دستگاه فشار سنج OPTIMA مدل SE-315 ساخت کره جنوبی)، وزن و قد (دستگاه قد سنج و وزن سنج Seca ساخت آلمان) تعداد ۱۰ نفر با دامنه سنی ۳۶-۴۰ سال که حائز شرایط شرکت در تحقیق و همچنین دارای فشار خون بالا بودند به صورت هدفمند انتخاب گردیدند (آزمودنی ها دارای پرفشار خونی نبودند، بلکه

دارای فشار خون بالا بودند و سابقه مصرف داروهای کاهش دهنده فشار خون نیز نداشتند). از آزمودنی ها خواسته شد در صورتی که قصد مصرف داروهای کاهش دهنده فشار خون را دارند، به محققین گزارش دهند، اما مصرف دارو از سوی آزمودنی ها گزارش نشد. در حالت پایه سطح شاخص های فیزیولوژیک دوباره اندازه گیری شد و همچنین نمونه خون وریدی جهت بررسی مقدار سرمی پاراکسوناز-۱، پراکسید هیدروژن و آدیپونکتین اخذ گردید. آزمودنی ها در برنامه فعالیت بدنی ۱۲ هفته ای را که شامل تمرینات هوازی با شدت ۷۰-۵۵٪ حداکثر ضربان قلب پیشینه (Heart Rate Maximum= HR max) بود شرکت کردند. برنامه فعالیت بدنی ۳ جلسه هفته و هر جلسه به طور میانگین ۴۵ دقیقه انجام شد. البته در ابتدای تحقیق، شدت تمرینات ۵۰ درصد HR max و مدت زمان هر جلسه نیز به طور میانگین ۲۵ دقیقه بود که با افزایش آمادگی جسمانی به ۷۰٪ HR max و مدت ۴۵ دقیقه افزایش یافت. تغییرات شاخص های فیزیولوژیک و همچنین مقدار PON-1،  $H_2O_2$  و آدیپونکتین در هفته های چهارم، هشتم و هفته دوازدهم (با فاصله ۴۸ ساعت از آخرین برنامه تمرینی) بررسی و اندازه گیری شد. نمونه های خونی اخذ شده در مرحله پایه و هفته های چهارم و هشتم دوازدهم بلافاصله پس از اخذ در یونولیت محتوی یخ خشک و در دمای ۴ درجه در بازه زمانی ۱ ساعت و ۲۰ دقیقه به یکی از آزمایشگاه های تبریز انتقال پیدا کردند.

همچنین آدیپونکتین پلازما به روش ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) و با استفاده از کیت آدیپونکتین ادیوجن ساخت کره جنوبی (Adipogen.co-South Korea) با حساسیت ۰/۱ میکروگرم بر میلی لیتر انجام شد. ضریب تغییرات برون آزمون این کیت کم تر از ۳/۹٪ و ضریب تغییرات درون آزمون آن کم تر از ۸/۶٪ بود. فعالیت پاراکسوناز PON-1 نیز با سوبسترای پاراکسون (Sigma Chemical Co) اندازه گیری شد. مقدار ۲۰ میکرولیتر از سرم به بافر (PH= ۸)،

۱۰۰ میلی مول) Tris/HCl حاوی ۲ میلی مول پاراکسون و ۲ میلی مول، CaCl اضافه گردید. سرعت هیدرولیز پاراکسون از طریق آزاد شدن پارانیتروفنل در دمای ۳۷ درجه و طول موج ۴۱۲ نانومتر با دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه گیری شد. فعالیت آنزیم با ضریب خاموشی ۱۸۲۹۰ مول در لیتر محاسبه گردید. واحد فعالیت آنزیم به صورت سرم نانو مول، دقیقه، میلی لیتر بیان گردید (۱۷).

همچنین برای اندازه گیری  $H_2O_2$  به روش FOX-1 معرف FOX-1 زایلینول ارینج ۱۰۰ میکرو مولار، آمونیوم فروس سولفات ۲۵۰ میکرو مولار، سوریتول ۱۰۰ میکرو مولار و اسید سولفوریک ۲۵ میلی مولار تهیه گردید. ۵۰ میکرو لیتر از نمونه در یک میکروتیوب اپندورف ۱/۵ میلی لیتر به ۹۵۰ میکرو لیتر از معرف FOX-1 افزوده و ورتکس شد و برای ۳۰ دقیقه در انکوباتور ۴۰ درجه سانتی گراد ( $CO_2$ ) انکوبه گردید. جذب نمونه ها در ۶۵۰ نانومتر توسط اسپکتروفتومتر، خوانده شد (۱۸). علاوه بر این، در تحقیق حاضر از آزمون کلموگروف-اسمیرنف جهت تعیین توزیع طبیعی

داده ها و همچنین از آزمون تحلیل واریانس و روش اندازه گیری مکرر شامل آزمون بونفرنی برای مقایسه مراحل مختلف اندازه گیری شاخص های خونی با مراحل پایه استفاده گردید. علاوه بر این آزمون مدل خطی آمیخته (Liner Mixed Model) نیز جهت بررسی ارتباط شاخص های مختلف استفاده شد. تمامی داده ها در سطح معنی داری  $P \leq 0.05$  با استفاده از نرم افزار SPSS و Excel مورد بررسی قرار گرفتند.

### یافته ها:

مشخصات فیزیولوژیک در جدول شماره ۱ بیان شده است. وزن آزمودنی ها در هفته هشتم و دوازدهم کاهش معنی داری یافت. مقدار فشار خون سیستولی و دیاستولی نیز در اثر فعالیت ورزشی شدت متوسط کاهش یافت، با این حال صرفاً در هفته دوازدهم این تغییرات معنی دار بود. ضربان قلب استراحت نیز در هفته هشتم و دوازدهم کاهش معنی داری را تجربه کرد (مقایسه ها با مرحله پایه انجام شد).

جدول شماره ۱: شاخص های فیزیولوژیک در مراحل مختلف تحقیق

شاخص	مراحل اندازه گیری						مقدار P
	پایه	هفته چهارم	هفته هشتم	هفته دوازدهم	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
وزن (کیلوگرم)	۸۳/۲۱±۳/۲۱	۸۲/۳۲±۲/۱۱	۸۰/۴۳±۱/۰۱	۷۹/۲۳±۱/۲۲	۰/۶۵۸	۰/۰۵۱	۰/۰۳
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	۱۴۰/۵۳۱±۰/۲۳	۱۴۰/۵۰۷±۰/۲۲	۱۴۰/۴۷۳±۰/۲۴	۱۴۰/۳۷۹±۰/۲۰	۰/۵۵۵	۰/۵۳۴	۰/۰۳۷
فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۹۰/۷۱۰±۰/۵۰	۹۰/۷۰۷±۰/۳۴	۹۰/۷۰۴±۰/۴۰	۹۰/۷۰۱±۰/۲۵	۰/۴۸۷	۰/۱۴۳	۰/۰۲۳
ضربان قلب استراحت (ضربان در دقیقه)	۸۵/۹±۲/۶۶	۸۴/۸±۱/۷۷	۸۲/۹±۲/۰۲	۸۰/۵±۱/۰۵	۰/۱۴۶	۰/۰۱۶	۰/۰۰۱

P<sub>1</sub> (مقایسه هفته چهارم با پایه)، P<sub>2</sub> (مقایسه هفته هشتم با پایه)، P<sub>3</sub> (مقایسه هفته دوازدهم با پایه).

بررسی شاخص های خونی از جمله آدیپونکتین نیز نشان داد که در اثر فعالیت بدنی شدت متوسط، مقدار آن افزایش می یابد، به طوری که این تغییرات در هفته هشتم و دوازدهم معنی دار بود (به ترتیب:  $P=0.014$ ،  $P=0.001$ ). مقدار پلاسمایی پاراکسوناز-۱ نیز افزایش معنی داری را

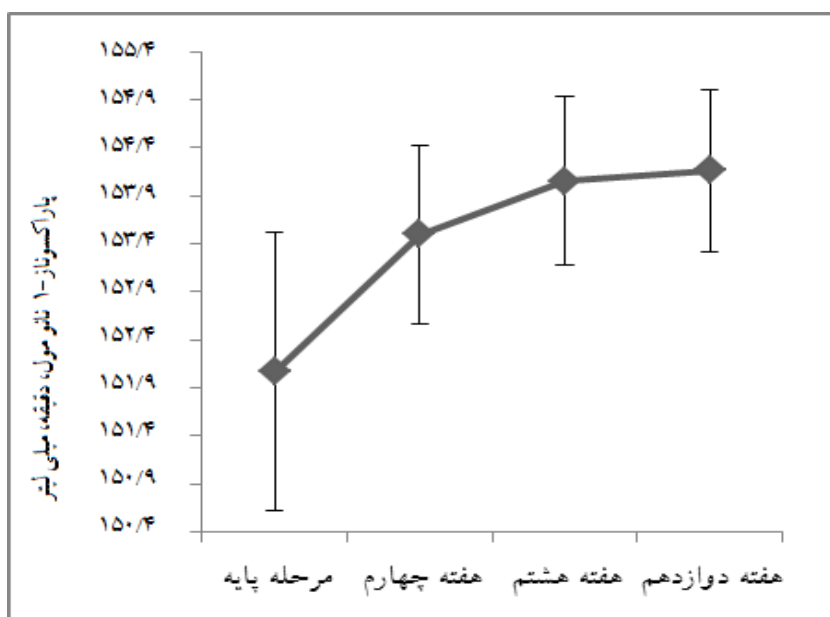
تجربه کرد و در هر ۳ مرحله تحقیق یعنی هفته چهارم، هشتم و دوازدهم این تغییرات معنی دار گزارش شد (به ترتیب:  $P=0.007$ ،  $P=0.004$ ،  $P=0.002$ ). با این حال پراکسید هیدرون صرفاً در هفته هشتم و دوازدهم کاهش معنی داری یافت ( $P=0.013$ ،  $P=0.011$ ). از سوی دیگر

ارتباط بین آدیپونکتین و پراکسید هیدروژن و پاراکسوناز-۱ نیز معنی دار گزارش شد، اما ارتباط بین پاراکسوناز-۱ و پراکسید هیدروژن معنی دار نبود. ارتباط بین آدیپونکتین و فشار خون سیستولی و دیاستولی نیز معنی دار گزارش نشد؛ همچنین ارتباط بین پاراکسوناز-۱ و فشار خون سیستولی و دیاستولی نیز معنی دار نبود. با این حال ارتباط بین پراکسید هیدروژن و فشار خون سیستولی و دیاستولی معنی دار گزارش شد.

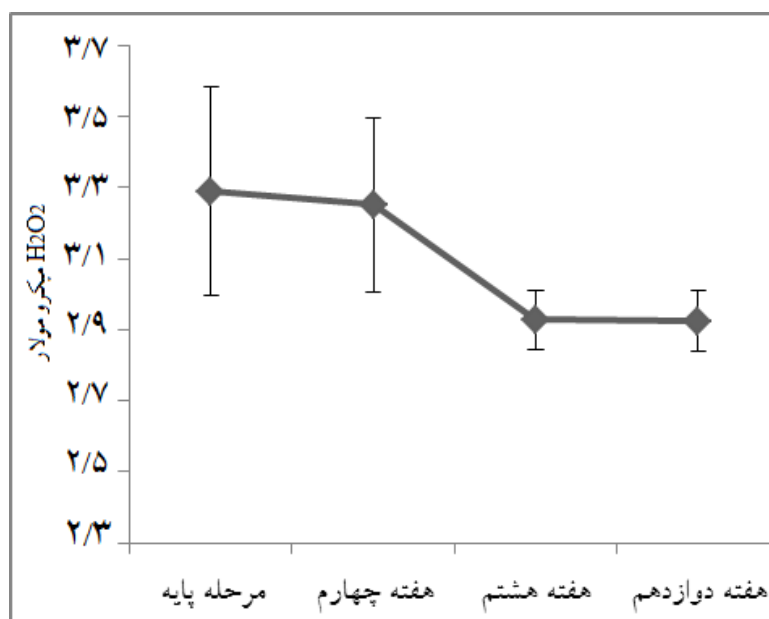
**جدول شماره ۲:** ارتباط بین شاخص ها با استفاده از مدل خطی آمیخته

شاخص-۱	شاخص-۲	برآورد ضریب*	P
پاراکسوناز-۱	آدیپونکتین	۰/۹۴۷	۰/۰۰۱
پراکسید هیدروژن	آدیپونکتین	۱/۳۲	۰/۰۰۳
پاراکسوناز-۱	پراکسید هیدروژن	-۰/۰۲	۰/۳۸۹
آدیپونکتین	فشار خون سیستولی	-۰/۰۶	۰/۱۵۰
آدیپونکتین	فشار خون دیاستولی	-۰/۰۰۴	۰/۶۵۱
پراکسید هیدروژن	فشار خون سیستولی	-۰/۳۰۷	۰/۰۲۰
پراکسید هیدروژن	فشار خون دیاستولی	-۰/۰۵۱	۰/۰۴۸
پاراکسوناز-۱	فشار خون سیستولی	-۰/۰۳۷	۰/۱۶۵
پاراکسوناز-۱	فشار خون دیاستولی	-۰/۰۰۳	۰/۵۲۰

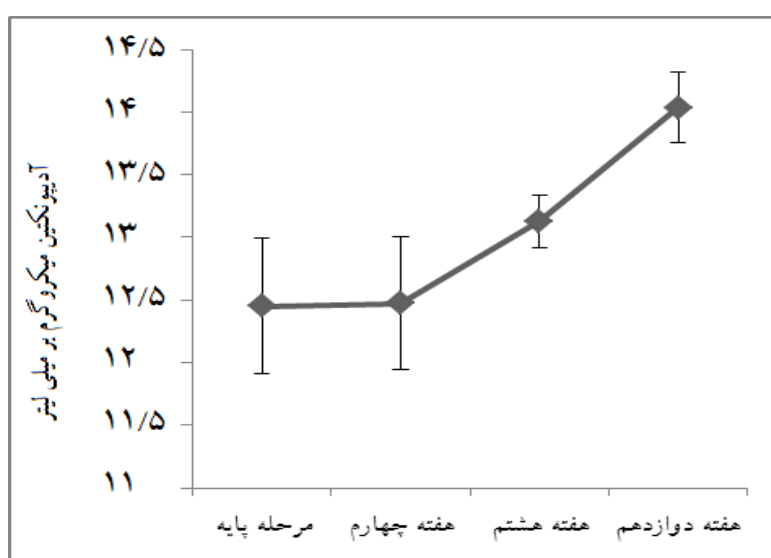
\*: در حالت کلی به ازای یک واحد تغییر در "شاخص-۱"، چه مقدار تغییر در "شاخص-۲" ایجاد شده است.



**نمودار شماره ۱:** تغییرات پراکسید هیدروژن در مراحل مختلف تحقیق



نمودار شماره ۲: تغییرات پاراکسوناز-۱ در مراحل مختلف تحقیق



نمودار شماره ۳: تغییرات آدیونکتین در مراحل مختلف تحقیق

## بحث:

تحقیق حاضر با هدف ارتباط بین تغییرات پاراکسوناز-۱ و پراکسید هیدروژن و آدیونکتین پلاسمایی با فشار خون سیستولی و دیاستولی مردان دارای فشار خون بالا به دنبال ۱۲ هفته فعالیت ورزشی شدت متوسط انجام شد. بررسی های ما در این تحقیق

نشان داد که این نوع از فعالیت بدنی منجر به کاهش و کنترل فشار خون در افراد دارای فشار خون بالا می شود. با این حال این کاهش در هفته های چهارم و هشتم معنی دار نبود و صرفاً بعد از ۱۲ هفته معنی دار شد، لذا به نظر می رسد در کاهش فشار خون این بیماران انجام

تمرینات طولانی مدت ضروری است. این یافته ها با یافته های Rashidlamir و Saadatnia همخوانی دارد (۱۹). آن ها نیز گزارش کردند که ۶ ماه فعالیت ورزشی منجر به کاهش فشار خون در بیماران دچار پرفشار خونی می شود. Sharman و Stowasser نیز به چنین نتیجه ای دست یافتند (۲۰). لیکن آنچه که مهم است، توجه به مکانیسم هایی است که فعالیت ورزشی از طریق آن قادر به کاهش فشار خون در افراد مبتلا به پرفشار خونی است. در تحقیق حاضر سطح ۳ شاخص مهم و اثر گذار بر فشار خون از جمله پاراکسوناز-۱، پراکسید هیدروژن و آدیپونکتین مورد بررسی قرار گرفت.

آدیپونکتین پروتئینی است که در دهه گذشته توجه زیادی به آن در تحقیقات مبتنی بر ورزش و در تحقیقات مبتنی بر سلامت عروق شده است. این هورمون از بافت چربی آزاد شده و در کنترل اندوتلیال، کاهش عفونت و نیز تنظیم متابولیسم انرژی نقش مهمی دارد، با این حال تحت تاثیر تغییرات وزن افراد و نیز سطح فعالیت بدنی قرار می گیرد (۲۱، ۲۲). یافته های مختلفی نشان می دهد که آدیپونکتین در اثر افزایش وزن و نیز در اثر کم شدن فعالیت بدنی کاهش پیدا می کند (۲۳، ۲۴). در تحقیق حاضر نیز همزمان با کاهش وزن، سطح آدیپونکتین افزایش معنی داری را تجربه کرد. به طوری که در هفته هشتم و دوازدهم شاهد افزایش معنی دار آن در اثر فعالیت بدنی شدت متوسط بودیم. با این حال بررسی عوامل موثر بر آدیپونکتین و نیز نحوه اثر آدیپونکتین بر فشار خون و مکانیسم آن در تحقیق حاضر مورد توجه قرار می گیرد.

یافته های مختلفی نشان داده است که افزایش پراکسید هیدروژن، افزایش آنژیوتانسین II، افزایش سایتوکاین های التهابی به طریق مختلف منجر به کاهش آدیپونکتین می گردد (۲۵، ۲۶). پراکسید هیدروژن شاخصی است که هر چند رادیکال آزاد محسوب نمی شود، اما جز ROS ها محسوب شده و در ایجاد فشار اکسایشی و رادیکال های آزاد نقش مستقیم و اثر گذاری دارد (۲۷). در تحقیق حاضر سطح پراکسید

هیدروژن در اثر فعالیت بدنی کاهش معنی داری یافت، به طوری که در هفته هشتم و دوازدهم مقدار پلاسمایی آن کاهش معنی داری را نشان داد. لیکن آنچه که مهم است نوع رابطه بین تغییرات  $H_2O_2$  و آدیپونکتین است. یافته های ما مشخص کرد که هر واحد کاهش در مقدار پلاسمایی  $H_2O_2$ ، منجر به افزایش آدیپونکتین به مقدار  $1/32$  واحد می گردد و از این نظر رابطه بین آن ها معنی دار بود، لذا مشخص می گردد که اثر مستقیم کاهش فشار اکسایشی یکی از اثر گذار ترین عوامل جهت افزایش آدیپونکتین، حتی در افراد دارای فشار خون بالا است.

با این حال نقش پاراکسوناز-۱ نیز قابل چشم پوشی نیست. پاراکسوناز-۱ آنزیمی است که در کبد بیان شده و با لیپوپروتئین های HDL و LDL در ارتباط است و منجر به کاهش اکسایش چربی های خونی و کاهش فشار اکسایشی می گردد (۲۸). لیکن این آنزیم تحت تاثیر افزایش وزن و عدم فعالیت بدنی نیز قرار می گیرد (۲۹). هر چند گزارشاتی مبنی بر افزایش آن در اثر فعالیت بدنی وجود دارد (۳۰). بررسی های آماری ما نیز نشان داد که فعالیت بدنی شدت متوسط منجر به افزایش معنی دار PON-1 در هفته های چهارم، هشتم و دوازدهم می گردد. از طرفی دیگر به نظر می رسد PON-1 بر مقدار آدیپونکتین نیز موثر است. یافته های ما روشن ساخت که افزایش پاراکسوناز-۱ منجر به افزایش  $0/947$  واحدی در آدیپونکتین می شود. لیکن پاسخ به این سوال که پاراکسوناز-۱ از چه طریقی منجر به افزایش آدیپونکتین می گردد. با توجه محدودیت های تحقیقاتی تا اندازه ای مشکل خواهد بود. هر چند که در نگاه اول به نظر می رسد که پاراکسوناز-۱ از طریق کاهش  $H_2O_2$  منجر به این فرایند شده است، اما یافته های ما نشان می دهد که بین تغییرات PON-1 و  $H_2O_2$  رابطه ی معنی داری وجود ندارد و افزایش PON-1، صرفاً به کاهش  $0/02$  واحدی در  $H_2O_2$  منجر شده است، لذا احتمالاً سایر مکانیسم ها از جمله نقش PON-1 در

کاهش سایتوکاین التهابی و پیش التهابی نیز در این فرایند موثر بوده است (۳۱). به طوری که گزارش هایی در مورد نقش سایتوکاین های التهابی در افزایش فشار اکسایشی وجود دارد (۳۲). از سوی دیگر توجه به این نکته نیز حائز اهمیت است که در افراد دارای فشار خون بالا نمی توان به یقین افزایش PON-1 را از عوامل اثر گذار اصلی در کاهش  $H_2O_2$  دانست و احتمالاً افزایش فعالیت و بیان ژنی آنزیم های آنتی اکسیدان از جمله SOD نیز در این زمینه موثر است (۳۳). اگرچه یکی دیگر از محدودیت های پژوهش حاضر عدم اندازه گیری این آنزیم ها بود.

از طرف دیگر علی رغم تغییر شاخص های فوق در اثر فعالیت بدنی ۱۲ هفته ای، می بایست مکانیسم و مسیر اثر گذاری فعالیت بدنی بر کاهش فشار خون را از طریق شاخص های اندازه گیری شده بیان کرد. یکی از شاخص هایی که به نظر می رسد در کاهش فشار خون موثر باشد، افزایش آدیپونکتین است. برخی از مطالعات به نقش آدیپونکتین در افزایش نیتریک اکساید (NO) اشاره کرده اند (۳۴). محققان بر این باورند که آدیپونکتین از طریق گیرنده های AdipoR1 (Adiponectin Receptor 1) و AdipoR2 (Adiponectin Receptor 2) در افزایش فعالیت AMPK (AMP-activated protein kinase) در سلول های اندوتلیوم نقش موثری دارد (۳۵)، لذا آدیپونکتین از طریق مسیر AMPK منجر به فسفسریله و فعال شدن eNOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase) می شود (۳۶)؛ همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می دهد Hsp90 (Heat Shock Protein 90) نیز در تنظیم eNOS نقش موثری است، به طوری که گزارشات موجود نشان می دهد، آدیپونکتین از طریق فعال کردن Hsp90 منجر به تولید NO می شود (۳۷،۳۵). نیتریک اکساید از جمله شاخص های موثر در اتساع عروقی می باشد و تحقیقات مختلفی اثر فعالیت ورزشی را در افزایش eNOS و NO (Nitric Oxide) گزارش کرده اند (۳۹،۳۸). با این حال و علی رغم موارد فوق، بررسی های ما ارتباط

معنی داری بین افزایش آدیپونکتین و کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی نشان نداد. به طوری که به ازای هر یک واحد افزایش در آدیپونکتین، مقدار SBP (Systolic Blood Pressure)  $0.06$  واحد و مقدار DPB (Diastolic Blood Pressure)  $0.04$  واحد کاهش داشت، لذا به نظر می رسد نقش آدیپونکتین علی رغم افزایش آن در اثر فعالیت بدنی شدت متوسط در کاهش فشار خون افراد پرفشار خون به طور معنی داری اثر گذار نیست. با توجه به نبود پیشینه کافی نمی توان دلیل مستدلی برای آن بیان کرد، اما احتمالاً کاهش مقدار گیرنده های آدیپونکتین نیز عامل مهمی است. به دلیل اینکه برخی از مطالعات کاهش مقدار گیرنده های آدیپونکتین در اندوتلیال افراد مبتلا به پرفشار خونی را گزارش کرده اند (۴۰). همچنین می توان بیان کرد که دست کم در افراد دارای فشار خون بالا، افزایش آدیپونکتین (در بازه زمانی ۱۲ هفته فعالیت ورزشی) اثر معنی داری بر کاهش فشار خون ندارد.

از سوی دیگر نقش پراکسید هیدروژن نیز مورد توجه است. بررسی های ما نشان داد که بین کاهش  $H_2O_2$  و فشار خون سیستولی و دیاستولی رابطه معنی داری وجود دارد. به طوری که به ازای هر یک واحد کاهش در  $H_2O_2$ ، مقدار SBP (فشار خون سیستولی) و DBP (فشار خون دیاستولی) به ترتیب  $0.307$  و  $0.051$  واحد کاهش می باید. برخی از محققین بر این باورند که کاهش پراکسید هیدروژن احتمالاً از طریق افزایش آدیپونکتین و PON-1 در کاهش فشار خون موثر است (۴۱،۴۲). با این حال ما به چنین نتیجه ای نرسیدیم و توجه به مکانیسم های دیگر حائز اهمیت است. محققین بر این باورند که ROS ها از طریق واکنش بر فعالیت eNOS و نیز NO منجر به تولید ON می شوند. ON نوعی از ROS ها محسوب می شود که قادر به واکنش با سایر مولکول ها است (۸)، لذا تداخل در فعالیت آنزیم eNOS و کاهش در مقدار NO یکی از دلایل افزایش فشار خون می باشد. یافته های دیگری نیز وجود دارد



که نشان می دهد ROS ها منجر به کاهش مقدار Tetrahydrobiopterin که یکی از کوفاکتورهای موثر در ساخت NO است می گردد (۴۳). علی رغم این، شواهدی نیز وجود دارد که به نقش ROS ها در افزایش Growth Factor ها و نیز فعال کردن Metalloproteinases Matrix که عوامل موثر در افزایش فشار خون هستند، اشاره دارند (۴۵،۴۴)، لذا کاهش  $H_2O_2$  احتمالاً از طریق کاهش در مکانیسم های فوق می تواند در تنظیم و کاستن از مقدار فشار خون سیستولی و دیاستولی موثر باشد.

حال با توجه به بررسی های آماری نقش کاهش فشار اکسایشی در کاستن از مقدار فشار خون این بیماران موثرتر است. علاوه بر این محققین مقاله حاضر بر این نکته تأکید دارند که رابطه های موجود با ۹۵٪ اطمینان بیان شده اند و احتمال ۵٪ خطا در آن ها دور از انتظار نیست. در تحقیق حاضر سطح آنژیوتانسین-۲ و فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان اندازه گیری نشده است که پیشنهاد می گردد، در تحقیقات آتی مورد توجه پژوهشگران قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی:

این مقاله با کد ۹۳/۳۱۹ در تاریخ ۹۳/۷/۲۷ تأیید و با کد IRCT2015060521481N2 در سایت کار آزمایشی بالینی ثبت شده است، همچنین نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و سپاس خویش را از افراد شرکت کننده در پژوهش حاضر اعلام می دارند.

### نتیجه گیری:

در نهایت یافته های پژوهش حاضر نشان می دهد که ۱۲ هفته فعالیت ورزشی با شدت متوسط در مردان میانسال دارای فشار خون بالا منجر به کاهش  $H_2O_2$  و افزایش PON-1 و آدیپونکتین می شود. با این

### منابع:

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455): 217-23.
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003; 289(18): 2363-9.
3. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension*. 2008; 51(1): 8-14.
4. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006; 295(13): 1549-55.
5. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005; 45(6): 1035-41.
6. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006; 55(6): 1537-45.
7. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006; 116(7): 1784-92.
8. Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep*. 2010; 12(2): 135-42.
9. Alfadda AA, Sallam RM. Reactive oxygen species in health and disease. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 936486.
10. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species and endothelial function--role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 110(1): 87-94.

11. Murdolo G, Piroddi M, Luchetti F, Tortoioli C, Canonico B, Zerbinati C, et al. Oxidative stress and lipid peroxidation by-products at the crossroad between adipose organ dysregulation and obesity-linked insulin resistance. *Biochimie*. 2013; 95(3): 585-94.
12. Mackness M, Mackness B. Targeting paraoxonase-1 in atherosclerosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2013; 17(7): 829-37.
13. Popa C, Popescu C, Pilat L, Puschita M. The correlation of human paraoxonase 1 (PON 1) serum levels with the cardiovascular risk for a group of hypertensive patients with associated chronic diseases. *Otosclerosis*. 2014: 35.
14. Soares AF, Guichardant M, Cozzone D, Bernoud-Hubac N, Bouzaidi-Tiali N, Lagarde M, et al. Effects of oxidative stress on adiponectin secretion and lactate production in 3T3-L1 adipocytes. *Free Radic Biol Med*. 2005; 38(7): 882-9.
15. Pasqualini L, Schillaci G, Innocente S, Pucci G, Coscia F, Siepi D, et al. Lifestyle intervention improves microvascular reactivity and increases serum adiponectin in overweight hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(2): 87-92.
16. Parsian H, Eizadi M, Khorshidi D, Khanali F. The effect of long-term aerobic exercise on serum adiponectin and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Jahrom Univ Med Sci*. 2013; 11(1): 41-8.
17. Mahrooz A, Nouri M, Rashidi MR, Aslanabadi N, Qujeq D, Azari A. Paraoxonase and Arylesterase activities of human serum paraoxonase in coronary artery disease. *Koomesh*. 2008; 10(1): Pe1-Pe6, En1.
18. Masume Kazemi SMM, Movahedian Attar A, Haghighatian M, Rezaee Z. The effect of acute exercise on total antioxidant capacity and hydrogen peroxide in male Wistar rats. *J Pract Stud Biosci Sport*. 2014; 2(3): 29-37.
19. Rashidlamir A, Saadatnia A. The effects of an eight-week aerobic training program on plasma adipokine concentrations in middle-aged men. *Tehran Univ Med Sci*. 2011; 69(2).
20. Sharman JE, Stowasser M. Australian association for exercise and sports science position statement on exercise and hypertension. *J Sci Med Sport*. 2009; 12(2): 252-7.
21. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 221(2): 286-9.
22. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004; 68(11): 975-81.
23. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med*. 2010; 44(9): 620-30.
24. Simpson KA, Singh MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity*. 2008; 16(2): 241-56.
25. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation*. 2007; 115(11): 1408-16.
26. Higuchi A, Ohashi K, Kihara S, Walsh K, Ouchi N. Adiponectin suppresses pathological microvessel formation in retina through modulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. *Circ Res*. 2009; 104(9): 1058-65.
27. Sies H. *Oxidative stress*: Elsevier; 2013.
28. Rajkovic MG, Rumora L, Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem Med*. 2011; 21(2): 122-30.
29. Koncsos P, Seres I, Harangi M, Illyes I, Jozsa L, Gonczi F, et al. Human paraoxonase-1 activity in childhood obesity and its relation to leptin and adiponectin levels. *Pediatr Res*. 2010; 67(3): 309-13.
30. Romani R, De Medio GE, di Tullio S, Lapalombella R, Pirisinu I, Margonato V, et al. Modulation of paraoxonase 1 and 3 expression after moderate exercise training in the rat. *J Lipid Res*. 2009; 50(10): 2036-45.
31. Kim MJ, Jeong HJ, Kim DW, Sohn EJ, Jo HS, Kim DS, et al. PEP-1-PON-1 protein regulates inflammatory response in raw 264.7 macrophages and ameliorates inflammation in a TPA-induced animal model. *PloS one*. 2014; 9(1): e86034.

32. Voigt A, Rahnefeld A, Kloetzel PM, Kruger E. Cytokine-induced oxidative stress in cardiac inflammation and heart failure-how the ubiquitin proteasome system targets this vicious cycle. *Front Physiol.* 2013; 4: 42.
33. Buettner GR. Superoxide dismutase in redox biology: the roles of superoxide and hydrogen peroxide. *Anticancer Agents Med Chem.* 2011; 11(4): 341-6.
34. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, et al. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2006; 47(6): 1108-16.
35. Cheng KK, Lam KS, Wang Y, Huang Y, Carling D, Wu D, et al. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells. *Diabetes.* 2007; 56(5): 1387-94.
36. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2004; 279(2): 1304-9.
37. Xi W, Satoh H, Kase H, Suzuki K, Hattori Y. Stimulated HSP90 binding to eNOS and activation of the PI3-Akt pathway contribute to globular adiponectin-induced NO production: vasorelaxation in response to globular adiponectin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 332(1): 200-5.
38. Akita Y, Otani H, Matsuhisa S, Kyoi S, Enoki C, Hattori R, et al. Exercise-induced activation of cardiac sympathetic nerve triggers cardioprotection via redox-sensitive activation of eNOS and upregulation of iNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(5): H2051-9.
39. De Waard MC, van Haperen R, Soullie T, Tempel D, de Crom R, Duncker DJ. Beneficial effects of exercise training after myocardial infarction require full eNOS expression. *J Mol Cell Cardiol.* 2010; 48(6): 1041-9.
40. Gackowska L, Litwin M, Trojanek J, Eljaszewicz A, Kubiszewska I, Niemirska A, et al. Expression of Adiponectin Receptors on Peripheral Blood Leukocytes of Hypertensive Children Is Associated with the Severity of Hypertension. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 742646.
41. Tsuda K. Roles of adiponectin and oxidative stress in the regulation of membrane microviscosity of red blood cells in hypertensive men-an electron spin resonance study. *J Obes.* 2011; 2011.
42. Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. *PloS one.* 2012; 7(9): e45693.
43. Moens AL, Takimoto E, Tocchetti CG, Chakir K, Bedja D, Cormaci G, et al. Reversal of cardiac hypertrophy and fibrosis from pressure overload by tetrahydrobiopterin: efficacy of recoupling nitric oxide synthase as a therapeutic strategy. *Circulation.* 2008; 117(20): 2626-36.
44. Hulsmans M, Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(1-2): 70-8.
45. Castro MM, Rizzi E, Rodrigues GJ, Ceron CS, Bendhack LM, Gerlach RF, et al. Antioxidant treatment reduces matrix metalloproteinase-2-induced vascular changes in renovascular hypertension. *Free Radic Biol Med.* 2009; 46(9): 1298-307.

## **The Effect Paraoxonase-1, Hydrogen Peroxide and Adiponectin Changes on Systolic and Diastolic Blood Pressure of Men's with High Blood Pressure, Following 12 Week Moderate Aerobic exercise**

Baghaiee B<sup>1\*</sup>, Siahkuhian M<sup>2</sup>, Hakimi M<sup>1</sup>, Bolboli L<sup>2</sup>, Ahmadi Dehrashid K<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Student, Physical Education and Sport Sciences Dept., Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, I.R. Iran; <sup>2</sup>Physical Education and Sport Sciences Dept., Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, I.R. Iran; <sup>3</sup>Physical Education and Sport Sciences Dept., Payame Noor University, Tehran, I.R. Iran.

Received: 26/Jun/2015 Accepted: 6/Oct/2015

**Background and aims:** Paraoxonase-1, Adiponectin and Hydrogen Peroxide are among indexes that are influenced by sedentary lifestyle; and it is possible that they'll be effective on blood pressure. However, it is not clear the relationship between their changes with blood pressure as a result of participation in regular physical activity. So, the aim of this research was to investigate the effect of 12 weeks moderate aerobic exercise on relationship between Paraoxonase-1, Hydrogen Peroxide and Adiponectin changes with systolic and diastolic blood pressure of Men's with high blood pressure.

**Methods:** This research was a semi-experimental with repeated measurement method, and 10 men (age range=  $37.9 \pm 2.68$ ) with high blood pressure (systolic pressure:  $140.531 \pm 0.23$  and diastolic  $90.71 \pm 0.05$ ) after completing the consent form participated in this research. The subjects participated in a 12-week aerobic moderate exercise (55-70% of Maximum Heart Rate). Physiological markers and serum levels of Adiponectin, Paraoxonase-1 (PON-1) and Hydrogen Peroxide ( $H_2O_2$ ) were assessed in baseline stage, 4th weeks, 8th weeks and twelfth weeks. The Liner Mixed Model was used to evaluate the association between markers.

**Results:** Statistical analysis showed no significant relation between Adiponectin and PON-1 with systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) (Respectively:  $P=0.150$ ,  $P=0.651$  and  $P=0.165$ ,  $P=0.520$ ). However, the relationship between  $H_2O_2$  with SBP and DBP (Respectively:  $P=0.020$  and  $P=0.048$ ) reported significantly.

**Conclusion:** It Seems that 12 weeks of aerobic moderate exercise leads to a reduction of blood pressure in Men's with high blood pressure by reducing of ROS and oxidative stress.

**Key words:** Paraoxonase-1, Hydrogen Peroxide, Adiponectin, Aerobic Exercise, High Blood Pressure.

**Cite this article as:** Baghaiee B, Siahkuhian M, Hakimi M, Bolboli L, Ahmadi Dehrashid K. The Effect Paraoxonase-1, Hydrogen Peroxide and Adiponectin Changes on Systolic and Diastolic Blood Pressure of Men's with High Blood Pressure, Following 12 Week Moderate Aerobic exercise. J Shahrekord Univ Med Sci. 2016; 18(1): 81-92.

---

**\*Corresponding author:**

Student, Physical Education and Sport Sciences Dept., Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, I.R. Iran, Tel: 00989149265568, E-mail: behrouz\_phsport@yahoo.com